

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1934

THÈSE

N°

826

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'Etat

PAR

Robert BRANELLEC

né le 23 mars 1907, à Morlaix (Finistère)

BACTÉRIOPHAGE ET CHOLÉRA

Président de Thèse : M. TANON, Professeur

PARIS

E. LE FRANÇOIS, EDITEUR

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1934

BACTERIOPHAGE ET CHOLERA

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1934

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'Etat

PAR

Robert BRANELLEC

né le 23 mars 1907, à Morlaix (Finistère)

BACTÉRIOPHAGE ET CHOLÉRA

Président de Thèse : M. TANON, Professeur

PARIS

E. LE FRANÇOIS, EDITEUR

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1934

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

Anatomie.	MM.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	ROUVIÈRE
Physiologie.	PROUST
Physique médicale.	LÉON BINET
Chimie médicale.	STROHL
Bactériologie.	DESCREZ
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	Robert DEBRÉ
Pathologie et thérapeutique générales.	BRUMPT
Pathologie médicale.	BAUDOUIN
Pathologie chirurgicale.	CLERC
Anatomie pathologique.	CHEVASSU
Pharmacologie et matière médicale.	ROUSSY
Thérapeutique.	CHAMPY
Hygiène et médecine préventive.	TIFFENEAU
Médecine légale.	LOEPER
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	TANON
Pathologie expérimentale et comparée.	BALTHAZARD
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	LAIGNE-LAVASTINE
Clinique médicale.	FISSINGER
	Maurice VILLARET
	ACHARD
	BEZANÇON
	CARNOT
	Marcel LABBÉ
	LEREBoullet
	NOBÉCOURT
	H CLAUDE
	GOUGEROT
	GULLAIN
	LEMIERRE
	CUNÉO
	GOSSET
	GRÉGOIRE
	LENORMANT
	TERRIEN
	MARION
	BRINDEAU
	COUVELAIRE
	JEANNIN
	J.-L. FAURE
	OMBRÉDANNE
	RATHERY
	LEMAITRE
	Pierre DUVAL
	SERGEANT
	LÉON BERNARD
	MATHIEU
	HOVELACQUE
Professeurs sans chaire.	MULON
	OLIVIER
	VERNE



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

MM.

ALAJOUANINE..	Neurologie et Psychiâtrie.	LANTUÉJOUL...	Obstétrique.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne)	Pathologie médicale.	LEMAIRE.....	Pathologie expérimentale.
BOULIN.....	Pathologie médicale.	LEVEUF.....	Pathologie chirurgicale.
BROCQ.....	Pathologie chirurgicale.	M ^{lle} J. LÉVY...	Pharmacologie.
BULLIARD.....	Histologie.	LÉVY-VALENSI..	Neurologie et Psychiâtrie.
CATHALA.....	Pathologie médicale.	MOREAU.....	Pathologie médicale.
CHABROL.....	Pathologie médicale.	MOULONGUET..	Pathologie chirurgicale.
CHEVALLIER...	Pathologie médicale.	MOUQUIN.....	Pathologie médicale.
DOGNON.....	Physique.	OBERLING.....	Anatomie pathologique.
DONZELOT.....	Pathologie médicale.	PETIT-DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
FEY.....	Urologie.	PIÉDELÈVRE...	Médecine générale.
GALLIARD.....	Parasitologie.	PORTES.....	Obstétrique.
GASTINEL.....	Bactériologie.	QUÉNU.....	Pathologie chirurgicale.
GATELLIER....	Pathologie chirurgicale.	RICHEL.....	Physiologie.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.	SANNIÉ.....	Chimie biologique.
GAYET.....	Physiologie.	SÈNEQUE.....	Pathologie chirurgicale.
GIROUD.....	Histologie.	SÉZARY.....	Dermatologie et syphiligraphie.
HAGUENAU....	Pathologie médicale.	TROISIER.....	Pathologie expérimentale.
HALPHEN.....	Oto-rhino-laryngologie.	TURPIN.....	Pathologie médicale.
HAZARD.....	Pharmacologie.	VALLERY-RADOT	
HUGUENIN....	Anatomie pathologique.	(Pasteur)	Pathologie médicale.
JOANNON.....	Hygiène.	VELTER.....	Ophtalmologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.	VIGNES.....	Obstétrique.
LACOMME.....	Obstétrique.	WILMOTH.....	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

MM.

ALGLAVE.....	Pathologie chirurgicale.	LEROUX.....	Anatomie pathologique.
BUSQUET.....	Pharmacologie.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.	ZIMMERN.....	Physique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS

DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI.....	} Clinique médicale.	GUÉNIOT.....	} Clinique obstétricale.
CHIRAY.....		LE LORIER....	
DUVOIR.....		LÉVY-SOLAL...	
BASSET.....		METZGER.....	
HEITZ-BOYER..	} Clinique chirurgicale.		
MOCQUOT.....			
SCHWARTZ.....			

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
FREY.....	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEY-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

*Hommage de reconnais-
sante et tendre affec-
tion.*

A MON PRESIDENT DE THESE

M. le PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris
Inspecteur général des Services techniques d'Hygiène
de la Préfecture de police
Conseiller technique sanitaire du Ministère
de la Santé Publique
Officier de la Légion d'honneur

*qui nous fit le grand hon-
neur de couvrir de sa
haute compétence ce
modeste ouvrage.*

A M. le DOCTEUR CLERC

Assistant d'Hygiène de la Faculté de Médecine de Paris
Conseiller technique sanitaire du Ministère
de la Marine Marchande
Chef des travaux de l'Institut d'Hygiène
Officier de la Légion d'honneur

*qui nous inspira cette
thèse et guida nos re-
cherches avec la meil-
leure autorité.*

A M. le DOCTEUR ANDRÉ VILLEJEAN

de l'Office International d'Hygiène
Auditeur du Conseil supérieur d'Hygiène Publique
Chevalier de la Légion d'honneur

*qui eut l'amabilité de
nous aider dans nos
recherches bibliogra-
phiques et qui fut pour
nous d'un conseil avisé.*



INTRODUCTION

Depuis PASTEUR, une maladie infectieuse est identifiée par un microbe spécifique. Cependant, celui-ci existant chez des individus, certains sont malades, d'autres ne présentent aucun symptôme, certains guérissent, d'autres meurent. Pour tenter d'expliquer cette différence de comportement, on a alors invoqué l'idée d'une immunité naturelle ou acquise, sans pouvoir toutefois en saisir le mécanisme précis.

Or, en 1917, la publication d'une découverte mémorable due au savant français d'Hérelle — ancien directeur du service bactériologique du Conseil sanitaire, maritime et quarantenaire d'Egypte, — est venue apporter des lumières originales, bouleversant les données générales de la bactériologie et de la biologie.

Il étudiait à ce moment les déjections d'individus atteints de dysenterie bacillaire. Chaque jour de la maladie et de la convalescence, il prélevait un échantillon de selles, en diluait quelques gouttes dans du bouillon stérile et filtrait la dilution sur bougie Chamberland, puis versait une goutte du filtrat dans un tube contenant dix centimètres cubes de culture jeune de bacilles de Shiga. Pendant tout le temps de la maladie, le tube de culture

ainsi préparé chaque jour resta aussi trouble qu'un tube témoin ne renfermant que de la culture jeune de bacilles dysentériques. Mais, le cinquième jour, un phénomène nouveau apparut : Après une incubation de 18 heures, alors que le tube de culture témoin était trouble, le tube de culture où avait été ajoutée une goutte du filtrat des selles prélevées le quatrième jour de la maladie, était limpide, tous les bacilles avaient été détruits et dissous. Or, ce même jour, les symptômes de la maladie s'amendèrent et, dès le lendemain, le patient entra en convalescence.

Une goutte du liquide d'où les bacilles avaient disparu fut ajouté à une culture pure et développée de bacilles de Shiga. Après quelques heures d'incubation à l'étuve à 37° C, le milieu était devenu parfaitement limpide. D'Hérelle continua ainsi la série et, au millième passage, une goutte du millième tube ajoutée à 10 cmc de culture jeune de bacilles dysentériques en provoquait en moins de quatre heures la clarification totale par disparition de tous les bacilles.

Il en conclut qu'il existe dans l'intestin des individus convalescents de dysenterie bacillaire un principe — qu'il appela Bactériophage — qui détruit et dissout les bacilles pathogènes, et que ce principe se régénère aux dépens des bacilles détruits.

Cette expérience concernait une maladie infectieuse intestinale, la dysenterie bacillaire. Posté-

rieurement, le même auteur retrouve le phénomène de la bactériophagie dans les fièvres typhoïde et parathyphoïdes, dans le choléra asiatique et dans diverses maladies animales. Il le retrouva encore dans le bubon pesteux, dans le pus des anthrax. Il constata même que la bactériophagie n'est pas limitée aux bactéries pathogènes, et que l'on peut isoler un bactériophage de l'eau d'égout, laquelle n'est qu'une dilution des excréments humains et animaux de l'agglomération. Ainsi la bactériophagie est un phénomène microbiologique extrêmement général.

Nous limiterons cette étude aux rapports du bactériophage avec le choléra asiatique.

Dans une première partie, nous montrerons les rapports observés entre la mortalité causée par le choléra et le comportement du bactériophage intestinal vis-à-vis des vibrions pathogènes, les résultats obtenus en thérapeutique par l'administration aux malades de suspension de bactériophage. Dans une deuxième partie, nous étudierons la conséquence de cette découverte relativement à la prophylaxie du choléra.

Cet exposé nous amènera à la conclusion que le bactériophage, à la faveur des applications qui en ont déjà été faites, doit compter désormais parmi les moyens curatifs et prophylactiques à opposer à ce terrible fléau qu'est pour certaines régions le choléra, et à cette menace constante qu'il est pour tous les pays.

PREMIERE PARTIE

Un des points les plus obscurs dans l'étude du choléra est sa pathogénie. Certes, on ne cherche plus à nier le rôle pathogène du vibrion découvert par KOCH en 1883. Mais comment agit-il, et surtout comment et pourquoi se développe-t-il et meurt-il dans l'organisme humain, voilà ce que nous ignorons encore. La raison principale de cette ignorance tient au fait que l'homme seul est sensible à la maladie, les animaux y sont réfractaires, sauf peut-être certains singes supérieurs. Il faut donc se priver des expériences de laboratoire et se borner à l'observation des cas humains, à les coordonner pour en tirer des conclusions.

Définissons d'abord, d'après M. D'HÉRELLE le vibrion cholérique typique tel qu'on le trouve dans l'intestin des malades atteints de choléra : « Bacille en forme de virgule, très mobile, Gram négatif, agglutinable au taux minimum de 1 p. 1.000, provoquant l'hémolyse des globules rouges humains, donnant la réaction indol nitreuse, ne fermentant pas le lactose, acidifiant sans production de gaz les milieux contenant glucose, mannite, saccharose et maltose et sensible au bactériophage, c'est-à-dire dont la culture est totalement lysée par un bactériophage puissant. » Cependant la présence de tels

vibrions dans l'intestin ne suffit pas pour provoquer les lésions et signes morbides du choléra : pour qu'une attaque se déclenche, il faut que ces vibrions soient « virulents », c'est-à-dire qu'ils jouissent de la propriété de sécréter des ferments leur permettant d'attaquer et de dégrader les protéines du protoplasma des cellules vivantes de la muqueuse intestinale, ce qui leur permet l'assimilation des produits de clivage et assure leur multiplication au sein de cette muqueuse. Cette virulence des vibrions ainsi définie n'est d'ailleurs pas constante : elle s'atténue très vite au dehors de l'organisme humain, mais si bas soit-elle tombée, elle semble capable d'exaltation rapide aussitôt que les circonstances sont favorables.

On peut expliquer les lésions et symptômes du choléra par les deux caractères suivants que possèdent les vibrions cholériques virulents :

1° Les lésions locales provoquant les signes intestinaux sont dues aux enzymes virulentes sécrétées par les vibrions et qui causent nécessairement une désorganisation de l'intestin grêle.

2° Les lésions organiques (sang, rein, etc.) provoquant les symptômes généraux sont explicables par l'action des hémolysines puissantes sécrétées par tous les vibrions virulents sans exception.

Sans nous occuper ici de l'étude des différents symptômes de la maladie, ce qui sortirait du cadre de cet exposé, essayons de comprendre pourquoi tous les individus atteints du choléra ne succombent

pas. Quel pourrait être le processus de guérison?
Deux hypothèses :

1° Ou la guérison peut être la conséquence de la réaction du malade lui-même, se traduisant par l'acquisition de l'immunité au cours de la maladie.

2° Ou l'organisme du malade restant sensible, les germes pathogènes sont annihilés par suite de la présence d'un principe antagoniste étranger à l'organisme du malade lui-même.

La première hypothèse n'est pas d'accord avec les faits, car si la guérison résultait d'un phénomène d'immunité comment pourrait-elle se produire dans des maladies non immunisantes telles que la dysenterie bacillaire et même probablement le choléra?

Et dans des maladies fortement immunisantes comme la fièvre typhoïde, comment expliquer les rechutes fréquentes survenant alors que tous les symptômes ont disparu et que le malade est en pleine convalescence? Une rechute est la preuve absolue qu'une immunité n'est pas encore acquise. Mais alors, comment expliquer par cette immunité qui n'est pas encore effective l'amélioration des symptômes et la guérison qui a précédé la rechute? Tout prouve que l'immunité n'est acquise que 15 à 20 jours après la disparition des signes morbides, donc qu'elle est la conséquence de la guérison et pas du tout sa cause.

On devrait donc se rabattre sur la deuxième hy-

pothèse à laquelle nous conduit d'ailleurs un autre raisonnement.

Tous les auteurs notent qu'au cours des épidémies, la mortalité est plus élevée au début et que les guérisons deviennent de plus en plus nombreuses à mesure que l'épidémie se prolonge. Citons à ce propos les chiffres relevés par MACPHERSON dans une épidémie qui a sévi à Karachi.

100 premiers cas	mortalité	79 0/0
100 cas suivants	—	66 0/0
100 —	—	50 0/0
100 derniers cas	—	40 0/0

Ces chiffres sont d'accord avec bien d'autres publiés et l'on pense alors que l'un des deux phénomènes suivant se produit :

1° Ou la virulence du vibron s'atténue progressivement au cours des passages de cholérique à cholérique;

2° Ou la guérison est due à un principe antagoniste qui prend naissance et se propage au cours de l'épidémie.

Ici encore la première hypothèse est infirmée par certains faits. C'est d'abord par passages successifs que l'on opère pour exalter la virulence d'un germe pathogène pur; et si, à la fin d'une épidémie en voie d'atténuation à un endroit donné, le vibron soi disant atténué est emporté par un malade dans une région jusqu'alors non atteinte, une nouvelle épidémie éclate dans cet endroit neuf avec une mortalité d'emblée très élevée.

Force nous est donc de conclure qu'il se propage un principe antagoniste du vibrion. MM. D'HÉRELLE, MALONE et LAHIRI l'y ont méthodiquement cherché dans les selles de malades en traitement à l'hôpital Campbell de Calcutta en 1927 où le choléra sévit toute l'année sous forme endémique, et chez des malades dans une autre région de l'Inde, au Punjab, où le choléra disparaît complètement pendant l'hiver pour reparaitre au printemps suivant, réimporté des régions où il existe à l'état endémique; il y a même été parfois absent pendant toute une année, preuve de la non-endémicité de cette région. Les malades étudiés à Calcutta étaient soignés suivant la méthode de ROGERS, par injections salines; il eût été possible que ce traitement eût une influence sur la marche de la maladie, sur le processus de guérison ou même sur le comportement du bactériophage intestinal. Les malades du Punjab au contraire sont tous restés dans leur maison, soignés par leur famille, et aucun traitement n'était appliqué. De plus, alors que ceux de Calcutta étaient soustraits au milieu où la maladie avait été contractée, ceux du Punjab y demeuraient. Ces conditions d'observation sont donc aussi différentes que possible, et cependant les études du développement du bactériophage intestinal, parallèlement aux symptômes et à la guérison, sont entièrement superposables.

Nous n'entrerons pas ici dans le détail de ces observations et nous contenterons de résumer les

conclusions que l'on peut tirer des 33 cas observés.

1° 9 cas : le bactériophage intestinal est resté inerte, n'a manifesté aucune virulence pour le vibron cholérique, l'état de ces patients n'a subi aucune amélioration et tous sont morts 48 heures au maximum après le début des symptômes.

Ajoutons ici que M. D'HÉRELLE, en Indochine en 1920, a étudié plus de 100 cas de choléra, tous mortels : dans aucun de ces cas, il n'a pu déceler la moindre activité du bactériophage intestinal vis-à-vis du vibron pathogène, à une seule exception près, qui est le seul cas de guérison. Conclusion : un malade atteint de choléra succombe rapidement quand le bactériophage intestinal n'exalte pas sa virulence pour le vibron cholérique.

2° 3 cas : le bactériophage intestinal manifestait une légère virulence pour les vibrions pathogènes lors du premier examen. Cette virulence s'est même légèrement exaltée et dans les trois cas, cette légère exaltation était parallèle à une amélioration notable dans l'état des malades. Mais, le jour suivant, la légère activité du bactériophage s'est atténuée pour devenir nulle, les symptômes se sont aggravés et les trois patients ont succombé dans la journée qui a suivi la disparition de l'activité du bactériophage.

Conclusion : la gravité des symptômes est en rapport avec la courbe de virulence du bactériophage ; si la virulence s'exalte, les symptômes s'amendent, si elle s'atténue, ceux-ci s'aggravent et quand la

virulence cesse de se manifester le patient succombe.

3° 21 cas : les patients ont guéri et, chez eux, le bactériophage sans exception a manifesté une grande virulence vis-à-vis du vibrion cholérique. On observe une nette corrélation entre la rapidité avec laquelle la virulence du bactériophage s'accroît et la décroissance de la gravité des symptômes.

Nous citerons ici deux cas particulièrement frappants qui sont les deux seuls de la série où, lors du premier examen fait de 8 à 10 heures après le début de la maladie, les auteurs aient trouvé un bactériophage au maximum d'intensité.

Le premier cas est celui d'un homme conduit au Campbell Hospital dans un état de collapsus profond : les symptômes s'améliorent d'une façon tellement rapide que 48 heures après son admission il s'enfuit en courant de l'hôpital.

Le deuxième cas est celui d'une femme de 70 ans du village de Sehjra dans le Punjab. Elle est restée chez elle sans aucun traitement spécial, tous les symptômes avaient disparu 48 heures après le début. Or, on sait que le choléra est presque toujours mortel chez les vieillards.

Conclusion : Chez tous les patients chez lesquels la virulence du bactériophage s'exalte et atteint un degré suffisamment élevé, la guérison est la règle, et la durée de la maladie dépend de la rapidité de l'exaltation du bactériophage et du degré de virulence qu'il atteint.

Si, à titre de comparaison, on fait la même étude chez des malades atteints de dysenterie bacillaire à bacille de Shiga, ou de fièvre typhoïde, on constate que dans ces maladies la guérison se produit de la même manière que dans le choléra, la seule différence réside dans la rapidité de l'accroissement de virulence du bactériophage intestinal. Dans le choléra, maladie très vite mortelle, pour que le patient survive, il est nécessaire que la virulence du bactériophage s'accroisse très rapidement, de manière que les germes pathogènes soient annihilés avant qu'ils n'aient eu le temps de provoquer la formation de lésions mortelles, et c'est précisément pour cette raison de précocité nécessaire que la mortalité dans le choléra est plus élevée que dans toute autre maladie intestinale, car, en ce qui le concerne, si le bactériophage intestinal n'a pas acquis une virulence suffisante le troisième jour au plus tard, le malade succombe et c'est ce qui se produit pour 40 à 98 0/0 des individus atteints, le chiffre des mortalités variant suivant certaines conditions épidémiologiques.

Une autre conséquence indirecte du comportement du bactériophage doit avoir une influence sur le processus de guérison. D'HÉRELLE, dans son livre *Le Bactériophage*, en 1921, a établi que le bactériophage provoquait la dissolution des bactéries au moyen d'enzymes, et cette idée fut confirmée de manière formelle par les travaux d'ASHECHOV et de SERTIE (*Centralblatt für Bakteriologie*, 1929). L'ac-

tion de ces lysines ne se borne pas à effectuer la dissolution des bactéries; aussitôt qu'un bacille est touché par la lysine, et bien avant qu'il ne soit dissout par elle, il devient immédiatement phagocytable. En bref, les lysines secrétées par le bactériophage et qui se répandent dans le milieu où il agit jouent le rôle d'opsonimes puissantes, et cette action opsonique des enzymes doit jouer un rôle dans le processus de guérison, car la lysine sécrétée par les bactériophages qui agissent sur les vibrions au sein de la muqueuse, imprègne les vibrions encore inattaqués et ceux-ci sont de suite phagocytés et détruits.

Toutes ces recherches et ces résultats montrent que le phénomène de la guérison n'est pas dû à un acte d'immunité de la part de l'individu malade, mais est directement provoqué par le bactériophage intestinal qui annihile les germes pathogènes. L'état du malade dont les symptômes sont l'indice visible, reflète les péripéties de la lutte qui s'engage dans l'organisme entre le vibrion pathogène et le bactériophage intestinal et l'issue de cette lutte règle le sort du patient.

Cette conception de guérison en relation avec le développement du bactériophage a amené M. D'HÉRELLE à provoquer l'apparition de celui-ci chez les sujets atteints par l'administration de suspension de bactériophages intestinaux, instituant ainsi un nouveau mode de traitement dans une maladie qui en comportait déjà de si nombreux, depuis les dé-

coctions de plantes variées administrées par les anciens jusqu'aux médications antiseptiques.

Dans l'emploi de ces thérapeutiques non spécifiques, on a trop oublié sans doute que le choléra n'est pas une maladie du contenu intestinal mais de la muqueuse, et donner des antiseptiques quelconques — essences végétales, solution de Van Sweeten ou comprimés de permanganate de potasse — ou encore une substance telle que le *Bolus alba*, destiné à enrober les vibrions, c'est oublier que les germes qu'il s'agit de détruire ne se trouvent pas dans la lumière de l'intestin, mais dans l'épaisseur de la muqueuse où ils sont parfaitement à l'abri. Mieux encore, tous les auteurs ayant fait des isolements à partir de selles des patients sont d'accord pour convenir que tous les antiseptiques sont sans action, même sur les vibrions se trouvant dans le contenu intestinal. La même objection est valable quand à l'absorption de kaolin ou de permanganate faite dans le but d'éponger ou de détruire la toxine qui est sécrétée au sein même de la muqueuse, là où ces substances ne pénètrent pas.

Pour ce qui est des injections intra-veineuses massives de solutions salines iso ou hypertoniques — méthode de ROGERS — elles constituent une excellente médication euphorique, soulageant incontestablement le malade mais paraissant bien n'avoir aucune action sur le cours même de la maladie. En effet, cette thérapeutique n'a provoqué

aucune diminution de la mortalité quand elle a été appliquée dans des régions où le choléra sévit sous sa forme épidémique, à Bombay ou dans l'Assam, par exemple, et même à Calcutta où la maladie est endémique. Si l'on se rapporte au chiffre donné par GAUGULLI (*Indian Medical Gazette*, 1912) : sur 184 cas traités ainsi au Campbell Hospital, la mortalité a été de 44,5 0/0, ce qui ne diffère guère de la mortalité générale au Bengale.

Le Bactériophage, médication spécifique.

Nous avons vu précédemment qu'à chaque fois qu'un cholérique guérissait, on pouvait trouver dans ses selles un bactériophage intestinal virulent pour le vibrion et qu'à l'inverse, quand il succombait, il était impossible de retrouver ce principe, tout au moins suffisamment virulent. MM. D'HÉRELLE, MALONE et LAHIRI ont donc essayé le bactériophage comme moyen thérapeutique.

Pour offrir une valeur réelle, des expériences de traitement d'une maladie infectieuse doivent remplir les conditions suivantes :

1° Seul doit être institué le traitement à l'essai, à l'exclusion de toute autre médication ou de tout soin particulier.

2° Les malades doivent être traités dans l'ambiance où ils ont contracté la maladie, c'est-à-dire que ces essais de traitement ne doivent pas, autant que possible, être faits dans un hôpital.

3° Pour offrir une signification certaine, les expériences doivent porter sur un nombre de cas suffisamment élevé et en rapport avec la mortalité générale de la maladie. Encore faut-il que chez les témoins on constate une mortalité normale.

4° Les résultats de l'expérience doivent être objectifs, c'est-à-dire que la preuve de l'efficacité ne doit pas résulter de l'appréciation de l'expérimentateur.

5° Tout élément d'appréciation personnelle de la part de l'expérimentateur doit être exclu de l'expérience, c'est-à-dire qu'il ne doit pas faire de choix entre les traités et les témoins.

6° Les malades témoins ne recevant aucun traitement ou à qui est administré un traitement comparatif, doivent être en nombre au moins égal aux cas traités et doivent se trouver dans les mêmes conditions de temps et de lieu.

On pourrait donc, suivant les circonstances, adopter une des trois méthodes que voici :

1° Administrer alternativement le traitement en expérience à un malade et garder le cas suivant comme témoin.

2° Ou choisir par paire les cas paraissant présenter une égale gravité, traiter l'un et garder l'autre comme témoin.

3° Mais l'une de ces deux méthodes, le plus souvent, n'est pas possible quand un mode de traitement nouveau doit recevoir l'assentiment du malade ou de sa famille, ce qui est presque toujours

le cas pour des individus soignés à domicile. Il faut alors, pour éviter les appréciations et les choix inconscients, visiter sans exception tous les malades signalés, pour chacun d'eux demander l'acceptation du nouveau mode de traitement et, si elle est accordée, l'appliquer quel que soit l'état du patient, même s'il ne reste aucun espoir de guérison. Les malades pour lesquels le traitement en essai est refusé servent de témoins.

Toutes les expériences de traitement du choléra par le bactériophage faites par MM. D'HÉRELLE, MALONE et LAHIRI l'ont été dans ces conditions, au Punjab, dans des villages; les malades traités ainsi que les témoins sont restés dans leur famille, dans leur propre maison et n'ont reçu aucun soin particulier. Les patients soumis à la médication par le bactériophage n'ont reçu absolument rien d'autre. Les témoins ont été soignés, les uns suivant les prescriptions de la médecine hindoue, les autres par l'Administration, avec un mélange d'huiles essentielles distribuées gratuitement par le service de santé. Comme il fallait l'autorisation de l'intéressé ou de sa famille pour le traitement par le bactériophage, c'est la troisième méthode qui fut appliquée : Pour chaque malade visité, l'autorisation fut demandée et, après acceptation, le traitement appliqué, quel que soit l'état du patient, même si, vu les conditions, la mort était certaine. Chacun des expérimentateurs a effectué sa part de recher-

ches de manière indépendante, les résultats partiels étant assemblés quand la série de recherches fut terminée. Le docteur D'HÉRELLE préparait les suspensions de bactériophage en vue du traitement et faisait toutes les recherches se rapportant à l'isolement des bactériophages. Le major MALONE, aidé par des officiers du service de l'Hygiène, visitait les villages où une épidémie était signalée, administrait le traitement et prélevait les échantillons de selles. Le docteur LAHIRI faisait l'examen de ces selles pour la recherche des vibriions cholériques. Chacun des malades traités l'a été de la manière suivante : une dose de 2 cmc de suspension de bactériophages diluée dans 10 cmc d'eau était administrée par le major MALONE qui surveillait ensuite le malade pendant 10 à 15 minutes. Si cette première dose était rejetée par vomissements, elle était répétée. Il laissait ensuite à la famille une deuxième dose de 4 à 5 cmc, diluée dans un demi-verre d'eau, avec instruction de la faire ingérer au malade par cuillerée à café de temps à autre, pendant les trois heures suivantes. Lorsqu'il est indiqué qu'une deuxième dose a été administrée le lendemain, le même procédé a été suivi pour les 6 cmc de suspension de bactériophages.

Voici maintenant les résultats publiés par les auteurs dans *Etude sur le choléra*, par eux-mêmes.

Waigal, village de 1.900 habitants, à 5 miles de Luliani (Punjab).

Date	<i>Témoins</i>		<i>Traités par bactériophage</i>	
	Cas	Morts	Cas	Morts
15-7-26	14	9	1	0
16	1	1	8	1
17	1	1	6	0
18	2	1	2	0
Total ..	18	12	17	1

Les guérisons ont été revérifiées le 2 août 1926. Tous étaient en état de santé normale et vaquaient à leurs occupations. Nous donnerons pour ce village seulement, car de le faire pour tous nous entraînerait trop loin, quelques détails sur les 17 individus traités par le batériophage. (V. *tableau p. suiv.*)

Gawindi, village de 450 habitants, à 40 miles de Lahore (Punjab).

Date	<i>Témoins</i>		<i>Traités par Phage</i>	
	Cas	Morts	Cas	Morts
14-7	2	2	11	1
15-7	3	1	1	0
16	3	3	0	0
Total ...	8	6	12	1

Les guérisons ont été revérifiées le 2 août.

Avant les expériences dans ce village, il y avait eu 9 cas et 8 morts, donc épidémie à mortalité très élevée.

Notes sur le cas traité et décédé : Homme de 14 ans, traité le 14 juillet, 8 h. après le début, avec une dose de 6 cmc. Mort le lendemain, 20 h. après

Malade	Début	Traité heures après début	Doses de Phage	Résultat	REMARQUES
Cas n° 47 f. 30 ans.	15-7	50	1	Guérison	Anurie du 15 au 17. Etat encore grave le 18.
— 34 f. 7 —.	16-7	8	—	—	1 vomissement après Phage; 2 selles liquides.
— 35 f. 2 —.	—	9	2	—	Plus de vomissement après Phage 17-7; 4 selles liquides; 2° dose de Phage.
— 37 m. 20 —.	—	10	1	—	Plus de vomissement après Phage 17-7; bien; 2 selles. Nuit du 17 au 18; vomissements et selles riziformes; cessent après quelques heures sans médication.
— 38 m. 30 —.	—	10	—	—	Plus de vomissements après Phage. Encore 2 selles liquides, puis pâtes.
— 39 f. 8 —.	—	12	—	Mort	Alitée avec fièvre 2 jours avant tout signe cholérique; vomisse-

—	42 f. 6	—	24	—	Guérison	16, mais l'anurie persiste, Dyspnées, hoquet, puis mort dans la nuit du 19 au 20. Vomissements cessent après Phage; le 18, selles normales.
—	43 m. 15	—	18	—	—	Encore quelques vomissements; nuit suivante 2 selles liquides, puis pâteuses.
—	44 f. 15	—	—	—	—	2 cas mortels dans la maison. Encore quelques vomissements après Phage; le lendemain, 1 selle et 1 vomissement.
—	41 m. 12	17-7	8	—	—	Vomissements ne cessent que 18 h. après Phage; le 18, 2 selles; bien.
—	46 f. 20	—	6	—	—	Gravité moyenne.
—	55 f. 20	—	5	—	—	Cas léger, vibrations dans les selles.
—	57 m. 40	—	12	—	—	Bien le 19.
—	58 f. 10	—	—	—	—	—
—	61 m. 2	—	—	—	—	—
—	56 f. 50	18-7	6	—	—	Cas léger.
—	62 m. 40	—	—	—	—	N'a été revu que le 2-8 en bonne santé.

les premiers symptômes. Avant la mort, violentes douleurs abdominales, les selles et les vomissements avaient cessé de suite après l'administration du phage.

Jaman, village de 2.500 habitants à 10 milles de Luliani (Punjab).

Date	<i>Témoins</i>		<i>Traités par Phage</i>	
	Cas	Morts	Cas	Morts
15-7	5	4	1	0
16	4	2	5	0
17	1	0	2	0
18	0	0	1	1
29	2	1	1	0
30	2	2	1	0
Total ...	14	9	11	1

Guérisons revérifiées le 6 août. Le seul décédé parmi les traités est un homme de 50 ans, traité avec une dose de phage le 18 juillet, 8 h. après le début, mort 2 à 3 h. après l'administration du phage. Aucun détail n'a été obtenu sur les signes qu'il a pu présenter au moment de la mort.

Rajiana, village de 3.000 habitants, district de Ferozepore (Punjab).

Date	<i>Témoins</i>		<i>Traités par Phage</i>	
	Cas	Morts	Cas	Morts
21-7	13	7	5	0
22	6	3	2	0
23	4	4	0	0
Total ...	23	14	7	0

Guérisons revérifiées le 4 août. Tous les cas traités étaient très graves avec tous les signes classiques, l'anurie comprise.

Lalpura, village de 1.300 habitants, district d'Amritsar (Punjab).

Date	<i>Témoins</i>		<i>Traités par Phage</i>	
	Cas	Morts	Cas	Morts
24-7	8	1	4	1
25	7	6	3	0
Total ...	15	7	7	1

Guérisons revérifiées le 6 août. Le seul décédé parmi les traités est une femme de 20 ans, traitée le 26 juillet, 48 h. après le début qui remonte au 24 juillet, par l'administration d'une dose de phage. Elle présentait déjà : anurie, vomissements, dyspnée, collapsus; elle est morte le 28 juillet. Notons ici que quand il y a dyspnée, le blocage du rein est définitif, le phage ne peut naturellement rien contre une lésion de cette nature.

Toute cette série n'a d'ailleurs été traitée qu'au moins 24 h. après le début, dans de très mauvaises conditions.

Nawar, village de 1.800 habitants, district de Lahore.

Date	<i>Témoins</i>		<i>Traités par Phage</i>	
	Cas	Morts	Cas	Morts
2-8	6	6	0	0
3	0	0	2 (+ 4)	0
Total ...	6	6	2	0

Ici, le choléra éclate le 2 août, 6 cas se produisent entre 9 h. du matin et minuit, 3 malades meurent le même jour, les 3 autres le lendemain. 6 autres cas se déclarent le 3 août, 2 dans la matinée qui sont traités par l'administration d'une dose de phage vers 3 h. de l'après-midi. Les 4 autres cas se déclarent dans la soirée ou dans la nuit et, le lendemain 4, au matin, on verse une suspension de bactériophages dans les puits fournissant en eau potable le quartier infecté. Les 4 malades de la soirée ou de la nuit ne sont pas traités directement, mais ils boivent l'eau contenant le bactériophage, ils guérissent. Cependant, les auteurs ne font pas rentrer ces 4 cas dans leur statistique de thérapeutique.

Asal Suleiman, village de 2.000 habitants, district de Lahore.

Date	<i>Témoins</i>		<i>Traités par Phage</i>	
	Cas	Morts	Cas	Morts
2-8	1	1	0	0
3	2	2	0	0
4	3	3	2	0
5	0	0	1	0
6	0	0	2	0
9	0	0	1	1
Total ...	6	6	6	1

Aucun enseignement sur le décès du traité par phage, le 9 août; il est mort le lendemain.

Dalhoke, village de 700 habitants, district de Lahore.

Date	<i>Témoins</i>		<i>Traités par Phage</i>	
	Cas	Morts	Cas	Morts
10-8	4	3	1	0
11	0	0	2	0
Total ...	4	3	3	0

Guérisons revérifiées le 18 août.

Kot Anderson, village de 800 habitants, district de Lahore.

Date	<i>Témoins</i>		<i>Traités par Phage</i>	
	Cas	Morts	Cas	Morts
21-8	7	4	1	0
22	9	3	0	0
23	4	1	1	0
24	1	1	1	0
25	3	2	1	0
Total ...	24	11	4	0

Expériences isolées :

		<i>Témoins</i>		<i>Traités par Phage</i>	
		Cas	Morts	Cas	Morts
Sohal Thati (Punjab) ..	28-7	4	2	2	0
Maison près de Lahore.	23-7	2	2	1	1
Lahore.	20-7	0	0	1	5
Amritsar.	23-7	0	0	1	0
		6	4	5	1

En résumé, on a ici 74 cas traités et 124 témoins, ainsi répartis.

Village	<i>Témoins</i>		<i>Traités par Phage</i>	
	Cas	Morts	Cas	Morts
Waigal.	18	12	17	1
Gawindi.	8	6	12	1
Jamau.	14	9	11	1
Rajvana.	23	14	7	0
Lalpoura.	15	7	7	1
Nawar.	6	6	6	1
Asal Suleiman.	6	6	6	1
Dalhoke.	4	3	3	0
Kot Anderson	24	11	4	0
Cas isolés.	6	4	5	1
Total.	124	78	74	6

Mortalité : 62,9 0/0 chez les témoins; 8,1 0/0 chez les malades traités par le Phage.

Si l'on répartit maintenant les cas traités suivant le moment où a été faite l'administration par voie buccale de suspension de bactériophage, on constate que :

1° Bactériophage administré dans les 6 premières heures qui ont suivi l'apparition des symptômes : 26 cas. Mortalité : 0.

2° Bactériophage administré entre 6 et 24 h. : 41 cas. Mortalité : 5, soit 10,2 0/0.

3° Bactériophage administré plus de 24 heures : 7 cas. Mortalité : 1, soit 14,3 0/0.

Et ce dernier chiffre serait même sans doute plus élevé dans des expériences portant sur un plus grand nombre de cas traités tardivement.

Notons, en outre, que pour tous les patients sur lesquels les expérimentateurs ont pu obtenir des

renseignements paraissant dignes de foi, le premier symptôme disparaissant après l'administration du phage, ce sont les vomissements : dans la grande majorité des cas, ils cessent même de suite après l'administration des 2 premiers cmc, de même que, dans la plupart des cas, la convalescence est extrêmement rapide.

De tout ceci, on peut tirer les conclusions suivantes :

1° Ces expériences de traitement constituent la preuve avérée que le phénomène de la guérison dans le choléra est bien sous la dépendance du comportement du bactériophage intestinal;

2° L'administration « per os » de suspension de bactériophage de haute virulence pour le vibron cholérique constitue un traitement spécifique efficace du choléra asiatique;

3° Ce traitement par le bactériophage doit être institué dès le début des symptômes, car il agit sur les vibrons pathogènes mais est impuissant à guérir une intoxication déjà présente au moment de son administration, de même qu'à guérir des lésions organiques déjà formées.

Tels étaient donc les résultats enregistrés. Mais avant de fournir les règles thérapeutiques précises, il restait à effectuer des expériences de traitement sur la possibilité de l'administration par voie parentérale de suspensions de bactériophage : essai d'autant plus légitime que ce mode d'emploi pouvait permettre d'obvier à l'inconvénient que repré-

sente le rejet par vomissement que l'on observe parfois dans l'administration « per os ».

Les mêmes auteurs ont donc expérimenté cette seconde méthode mais modérément et avec crainte, pour deux raisons : la première est que le traitement par le bactériophage repose sur le principe que le mode d'administration doit être choisi de manière à assurer le contact entre le bactériophage administré et les vibrions pathogènes. Or, dans le choléra, les vibrions sont situés dans la partie superficielle de la muqueuse intestinale et dans le contenu de l'intestin ; donné par voie gastrique, le médicament se trouve rapidement en contact avec les vibrions du contenu intestinal, la bactériophagie se produit là d'abord, les corpuscules bactériophages se multiplient rapidement aux dépens de ces vibrions puis atteignent les vibrions qui se trouvent dans la muqueuse et sans doute se produit-il pour cela un phénomène de chimiotaxie car de nombreuses expériences *in vitro* ont montré que les corpuscules bactériophages étaient fortement attirés par les bactéries sensibles. La voie buccale est donc la voie d'élection.

D'autre part, il y avait à craindre que des accidents toxiques ne se produisent par suite de l'injection des produits vibrioniens lysés qui restent dans la suspension des bactériophages.

Le résultat de ces essais a été d'ailleurs déplorable, justifiant entièrement les craintes envisagées au sujet de la toxicité du produit par injection.

1° Traitement par administration d'une dose complète « per os » et, au même moment, injection sous-cutanée d'un cmc de suspension de bactériophages :

Cas 122 : 2 ans. 18-8. Traité 3 h. après début. Mort 9 h. après injection.

Cas 124 : 10 ans. 17-8. Traité 16 h. après début. Guérison. Cas de gravité moyenne.

Cas 126 : 35 ans. 18-8. Traité 8 h. après début. Guérison. Cas grave.

Cas 127 : 30 ans. 17-8. Traité 24 h. après début. Guérison. Cas très grave.

Cas 128 : 25 ans. 18-8. Traité 8 h. après début. Guérison. Cas très grave.

Cas 131 : 40 ans. Le 24-8. Traité 22 h. après début. Guérison. Cas très grave.

Cas 132 : 13 ans. 7e 23-8. Traité 18 h. après début. Guérison. Cas très grave.

Cas 142 : 3 ans. Le 25-8. Traité 5 h. après début. Mort 4 h. après injection.

Soit pour 8 cas traités : 2 morts. Mortalité : 25 0/0.

2° Essais de traitement par injection sous-cutanée de 2 cmc de suspension de bactériophage et, en même temps, administration « per os » d'une dose complète de 6 cmc.

Cas 143 : 25 ans. Le 25-8. Traité 6 h. après début. Mort (très grave) 8 h. après inject.

Cas 144 : 22 ans. Le 23-8. Traité 21 h. après début. Guérison. Cas très grave.

Cas 145 : 35 ans. Le 23-8. Traité 30 h. après début. Mort 5 h. après inject.

Cas 146 : 7 ans. Le 23-8. Traité 24 h. après début. Guérison. Cas très grave.

Cas 138 : 30 ans. Le 25-8. Traité 6 h. après début. Mort 3 h. après inject. (très grave).

Cas 139 : 75 ans. Le 27-8. Traité 8 h. après début. Mort.

Cas 140 : 12 ans. Le 27-8. Traité 8 h. après début. Mort.

Cas 141 : 30 ans. Le 26-8. Traité 8 h. après début. Guérison. Couchée sur bord de la route, état très grave. Guérison rapportée mais non contrôlée.

Cas 142 : 26 ans. Le 26-8. Traité 10 h. après début. Guérison. Cas très grave.

Les essais d'injection ne portent que sur un nombre relativement petit de cas, mais les résultats en paraissent suffisamment suggestifs, en effet.

Administration du bactériophage « per os » : mortalité, 8,1 0/0.

Administration du bactériophage « per os », plus injection sous-cutanée de 1 cmc : mortalité, 25 0/0.

Administration du bactériophage « per os » plus injection sous-cutanée de 2 cmc : mortalité, 55 0/0.

Ajoutons que chez les témoins de cette épidémie, la mortalité atteignit cependant un pourcentage un peu plus élevé : 62 0/0.

On est amené à conclure que la suspension de bactériophage injectée contient, outre les corpuscules bactériophages eux-mêmes, les produits lysés des corps vibrioniens et ces produits sont toxiques pour l'homme atteint de choléra; ils ne le sont pas d'ailleurs pour un homme normal pour qui l'injection d'un cmc de la même suspension est d'une inocuité complète. — ainsi que s'en est assuré le docteur D'HÉRELLE sur lui-même.

De ces expériences, il se dégage le fait très im-

portant que le bactériophage doit, dans le choléra, être administré par voie buccale. Cependant, il faut tenir compte du fait que le suc gastrique le détruit et que la bile annihile son action, aussi aura-t-on soin, si l'état du malade le permet, de faire ingérer, dix minutes avant son administration, 0 gr. 50 de bicarbonate de soude dilué dans un peu d'eau pour neutraliser le suc gastrique.

Administré « per os » le bactériophage est d'une inocuité absolue, même en cas d'erreur de diagnostic. Et il arrive parfois que, au moins au début, la dysenterie bacillaire aiguë toxique peut être confondue avec le choléra, aussi peut-on utiliser, pour la thérapeutique générale, un mélange de bactériophages anticholériques et antidysentériques, dans la proportion suivante :

Bactériophage anticholérique : 80 0/0.

Bactériophage antidysentérique : 20 0/0.

Le docteur MORISON a le premier utilisé un tel mélange pour le traitement du choléra dans l'Assam, en 1929, avec grand succès.

Nous concluons qu'actuellement, l'administration de bactériophage dans les premières heures de la maladie constitue véritablement un traitement très efficace du choléra asiatique épidémique, puisque son emploi fait baisser la mortalité dans la proportion de 1 à 6 au moins.

DEUXIEME PARTIE

Au début de cette deuxième partie, dans laquelle nous nous proposons d'étudier le rôle du bactériophage dans la prophylaxie du choléra, nous résumerons très brièvement les notions actuellement connues de l'épidémiologie.

Le choléra est une maladie épidémique avec deux foyers endémiques : le Bengale et l'Indochine, le Bengale étant d'ailleurs de beaucoup le plus important. C'est une maladie transmissible par contact direct d'individu malade à individu indemne, par l'eau contaminée par les vibrions et par les aliments souillés, les mouches servant dans ce dernier cas d'intermédiaires entre les déjections cholériques et les aliments sains. L'extension des épidémies de choléra à grande distance des foyers endémiques se fait principalement par les pèlerinages.

Par ces quelques lignes, on s'aperçoit que l'homme en état d'incubation, malade, convalescent ou même simplement porteur de vibrions est essentiellement l'élément propagateur du virus.

Nous envisagerons dans la prophylaxie, d'abord la stérilisation des individus disséminant le virus pathogène, c'est-à-dire la prophylaxie individuelle,

puis la prophylaxie collective, c'est-à-dire la stérilisation des eaux contaminées où les individus sains peuvent contracter la maladie.

Comme dans toute maladie infectieuse et contagieuse, il importe avant tout d'isoler les individus susceptibles de disséminer l'agent pathogène, et pour ce faire il faut pouvoir dépister celui-ci sous toutes ses formes. Et c'est la question si importante des porteurs de germe que nous essayerons de résumer.

Les variations des caractères biologiques des vibrions au cours d'une épidémie de choléra sont connues depuis longtemps et il n'est que de signaler à ce sujet les travaux de Crendiropoulo, Zladogoroff, Horowitz, d'Hérelle, Tomb, Beartlein.

En analysant les déjections d'un cholérique dans les différentes périodes de la maladie, incubation, évolution, convalescence, on se rend compte que les caractères biologiques des vibrions ne sont pas toujours identiques; il en est de même pour les vibrions étudiés pendant les différentes périodes d'une épidémie : au début, à la fin, ou dans l'intervalle entre deux épidémies dans une localité où le choléra est endémique et où il se réveille et s'éteint périodiquement.

C'est ainsi qu'il existe une certaine corrélation entre la prévalence d'un type déterminé de vibrions et la phase dans laquelle se trouve l'épidémie : les vibrions agglutinants étant les plus nombreux en pleine épidémie, pour céder le pas aux vibrions

non agglutinants à la fin de l'épidémie. Et la plupart des auteurs arrivent à cette conclusion que le vibron cholérique est un microorganisme dont les caractères biologiques peuvent être excessivement variables dans certaines conditions et que les divers types de vibrions que l'on rencontre en relation avec le choléra asiatique ne sont que des variantes du vibron cholérique de Koch.

D'HÉRELLE a constaté que les vibrions cholériques montrent sous l'influence du bactériophage des modifications dans leurs caractères biologiques et que le bactériophage doit être tenu comme l'agent principal dans la production des phénomènes de mutation des microbes.

En présence d'un bactériophage actif pour le vibron, divers phénomènes pourront se produire dépendant d'un côté du degré d'activité du bactériophage, c'est-à-dire de sa virulence et, d'autre part, de la sensibilité du vibron vis-à-vis du bactériophage. En présence d'un bactériophage très actif, une émulsion de vibrions sensibles pourra être dissoute complètement. Dans certaines conditions, la dissolution n'est pas totale, un certain nombre de vibrions résistant à l'action du bactériophage, et ils commencent à se multiplier malgré la présence de bactériophage actif. Dans ce cas, on voit l'apparition d'une culture secondaire se faire dans le milieu, laquelle est constituée de « vibrions résistants ». Ceux-ci ont acquis une immunité pour le bactériophage qui pourra dispa-

raître après un certain nombre de passages et les vibrions deviendront à nouveau sensibles au bactériophage. Certaines souches de vibrions restent cependant résistantes à l'action du bactériophage, malgré des passages successifs sur les milieux artificiels. En les cultivant dans des milieux liquides on se rend compte, en les laissant agir sur des vibrions sensibles, que les filtrats de ces cultures renferment des principes lytiques. Ce sont des souches lysogènes qui renferment des vibrions chroniquement contaminés par le bactériophage, donc des porteurs chroniques de l'ultra-virus; mais tous les vibrions résistant à l'action du bactériophage ne sont pas nécessairement des porteurs chroniques de l'ultra-virus, c'est-à-dire des vibrions lysogènes.

On rencontre, en relation avec le choléra asiatique, différents types de vibrions, dont un, le vibron cholérique épidémique qui est le vibron authentique — celui dont nous avons précédemment déterminé les caractères. Mais à côté de lui, on en trouve d'autres, ne présentant pas les caractères du vibron typique au complet; on doit se demander s'il existe une relation directe entre la présence de ces vibrions atypiques et le vibron authentique, c'est-à-dire s'ils ne sont qu'une forme modifiée de celui-ci, ou s'il faut les considérer comme des vibrions appartenant à un nombre infini d'autres espèces n'ayant absolument rien de commun avec le vibron cholérique typique. D'HÉRELLE a pu cons-

tater que ces vibrions atypiques sont des vibrions cholériques vrais, mais modifiés sous l'influence de bactériophage. D'après PASRICHA, le vibrion cholérique peut donner, sous l'influence du bactériophage, cinq types qui sont :

1. Vibrion cholérique non hémolytique, ultra-pur ou contaminé par le bactériophage.

2. Vibrion du type El Tor, hémolytique, agglutinant, pouvant être contaminé ou non par le bactériophage.

3. Vibrion légèrement agglutinant, pouvant être hémolytique ou non.

4. Vibrion non agglutinable, contaminé ou non par le bactériophage.

5. Type G, en forme de petit cocci, traversant les filtres qui, ultérieurement, se transforment en vibrions cholériques.

D'HÉRELLE prétend que les changements produits par le bactériophage, dans les vibrions *sont irréversibles*. Comme nous avons déjà vu, dans la première partie, que seuls peuvent produire les symptômes du choléra les vibrions cholériques typiques ultra-purs et virulents, d'HÉRELLE en conclut que les vibrions parasités par le bactériophage sont devenus inoffensifs et, étant donné l'irréversibilité des mutations, ils restent toujours inoffensifs. Il existerait donc deux catégories de porteurs de vibrions dont l'une est constituée par les cholériques et les personnes en incubation : chez cette catégorie on rencontre exclusivement des vibrions cho-

lériques non encore parasités par le bactériophage et ces porteurs sont dangereux parce que contagieux. Dans la deuxième catégorie, on rencontre des porteurs de vibrions parasités par le bactériophage, on peut reconnaître facilement ces vibrions atypiques par leurs caractères biologiques modifiés. D'HÉRELLE considère ces porteurs non seulement comme inoffensifs, mais leur présence doit même être avantageuse par le fait qu'ils disséminent le bactériophage avec les vibrions.

Mais si l'on admet que les vibrions cholériques modifiés ne peuvent régénérer leurs caractères originaux, c'est-à-dire l'irréversibilité des mutations, il est difficile d'expliquer comment le vibron ultrapur se conserve dans les conditions naturelles dans les régions d'endémicité, ou comment les vibrions profondément modifiés peuvent s'y régénérer. D'HÉRELLE invoque l'existence d'animaux aquatiques particuliers au Bengale et à l'Indochine: annélide, crustacé ou mollusque dans l'intestin desquels le vibron pourrait vivre très longtemps et surtout chez qui un vibron avirulent pourrait se régénérer. Ce n'est qu'une hypothèse que rien, jusqu'ici, n'est venu vérifier et que la plupart des auteurs n'admettent pas.

Ainsi DOORENBOS, en 1930, constate que certains vibrions non agglutinants isolés chez les porteurs de vibrions à Tor — c'est-à-dire dans une région où le choléra n'est pas endémique — devenaient agglutinants au cours de repiquages sur les milieux

de culture et il observe que cette transformation se produit brusquement par un phénomène de mutation : ainsi ces vibrions non agglutinants peuvent régénérer leur caractère d'agglutinabilité.

Noël BERNARD, en Indochine, a vu qu'une souche de vibrions ayant perdu son agglutinabilité sous l'action du bactériophage devenait, de nouveau, agglutinante après un certain nombre de repiquages.

Walter TOMB et MAITRA ont constaté, dans une région d'endémicité du choléra, que les vibrions non agglutinants pouvaient se transformer en agglutinants par passage en séries sur l'homme. Ces auteurs ont, en effet, observé des cas de choléra à vibrions non agglutinants, tandis que, chez les cas suivants, les vibrions étaient agglutinants.

On doit en conclure que la perte de l'agglutinabilité n'est pas une condition irréversible comme le supposait d'HÉRELLE, et il en est de même des autres transformations produites dans les vibrions par le bactériophage, et nous pensons ici surtout aux changements dans le comportement vis-à-vis du sang.

C'est à la lumière de ces quelques notions que l'on peut aborder le problème des porteurs de vibrions dans la prophylaxie du choléra. Le rôle joué par ceux-ci dans la dissémination du choléra est très discutée, les uns les considérant comme très dangereux, les autres affirmant qu'ils sont complètement inoffensifs.

Doorenbos, directeur du Laboratoire de Chatby et du Conseil sanitaire maritime et quarantenaire d'Egypte à Alexandrie, constate qu'il est possible de reconnaître divers types de vibrions qui n'ont pas tous la même valeur dans l'épidémiologie du choléra. Un vibron agglutinable, sensible au bactériophage, non hémolytique, isolé chez un malade présentant les symptômes cliniques du choléra doit être tenu comme plus dangereux qu'un vibron non agglutinable, résistant au bactériophage et hémolytique, isolé chez un convalescent ou un porteur sain. Le premier type est prévalant en pleine épidémie, c'est le « Type épidémique » du vibron cholérique. L'autre type rencontré à Tor, en l'absence du choléra épidémique se comporte exactement comme les divers types de vibrions qu'on trouve, par exemple, dans une région d'endémicité du choléra dans l'intervalle entre deux épidémies. Ce sont des vibrions cholériques déséquilibrés, montrant une variation discontinue dans les cultures : c'est le « Type endémique » du vibron cholérique s'opposant au Type épidémique. La relation entre ces deux types du virus spécifique du choléra est qu'ils sont essentiellement réversibles. La régénération du virus endémique en virus épidémique se produit dans une région d'endémicité du choléra sous l'influence de facteurs favorisants encore inconnus qui se manifestent régulièrement mais surtout pendant certains mois de l'année, mars et avril surtout, d'où la persistance de

l'infection pendant toute l'année sous forme de cas sporadiques et le réveil périodique de l'épidémie en mars et avril.

Il est certain que l'introduction du virus endémique dans une localité indemne ne sera dangereuse que dans certaines conditions, si les facteurs favorisant sa persistance et sa régénération se manifestent en même temps, sinon le virus introduit disparaît spontanément. C'est pour parer à ce danger reconnu depuis longtemps par les épidémiologistes que le Conseil sanitaire maritime et quarantenaire d'Egypte à Alexandrie a institué une quarantaine de trois jours au Lazaret de Tor au Hedjaz pour tous les pèlerins retournant de la Mecque, même en l'absence de cas cliniques de choléra parmi eux. D'ailleurs, si l'on admet que la régénération du virus cholérique au Hedjaz ne se produit de préférence que pendant certains mois de l'année, la périodicité dans la fréquence des épidémies de choléra aux lieux saints de l'Islam s'explique de façon logique.

La constatation faite au laboratoire du déséquilibre du virus cholérique contaminé par le bactériophage a naturellement conduit au traitement des porteurs de vibrions par le bactériophage.

Les porteurs de vibrions se divisent en diverses catégories, selon l'état de leur santé et selon le type de vibron cholérique présent dans leurs selles.

Les statistiques sur les maladies survenues chez

les pèlerins démontrent l'existence d'une certaine relation entre la présence du choléra et la dysenterie chez les dits pèlerins. Cette dernière maladie accuse une place à part dans les facteurs favorisant la conservation et la régénération du vibron cholérique et doit attirer spécialement l'attention.

Depuis 1926, au Lazaret de Tor, DOORENBOS utilise le bactériophage antidysentérique dans le traitement de la dysenterie bacillaire, infiniment plus fréquente que la dysenterie amibienne; les résultats sont très favorables. Après la découverte, en 1930, des porteurs de vibrions cholériques, DOORENBOS demande au docteur MORISON, directeur de l'Institut Pasteur de Shillong, dans l'Assam, un échantillon de son bactériophage anticholérique pour l'ajouter au bactériophage antidysentérique employé. Depuis 1931 il traite par ce mélange des deux bactériophages, les dysentériques porteurs de vibrions et déclare que c'est la meilleure méthode de traitement actuellement connue et que c'est un moyen d'une valeur inestimable dans la protection de l'Egypte et de l'Europe contre l'introduction du virus spécifique du choléra asiatique.

D'ailleurs sur cette question des porteurs de germes, nous répéterons ici ce que dit le docteur VILLEJEAN dans son ouvrage d'hygiène maritime et prophylaxie internationale, publié sous la direction du professeur TANON, en collaboration avec les docteurs CLERC, BOHEC et NAVARRE : « On doit admettre que le danger des porteurs a été grandement

exagéré; si certaines petites épidémies paraissent avoir eu un porteur pour origine, par contre il existe un grand nombre de faits dans lesquels les porteurs qu'on a laissé passer n'ont pas déterminé d'infection à leur arrivée à destination... » Dans l'état actuel de nos connaissances il est prudent de traiter les porteurs de vibrion cholérique même atypique : en matière de choléra, il vaut mieux traiter dix malades inutilement que d'en laisser passer un seul susceptible de devenir le centre d'une épidémie.

Nous avons vu dans la première partie que le bactériophage anticholérique est une thérapeutique donnant des résultats magnifiques dans le traitement du choléra. Mais il guérit en détruisant et désorganisant le virus épidémique, le rendant « avirulent ». Ainsi en traitant les dysentériques, porteurs de vibrions cholériques, par le bactériophage mixte antidysentérique-anticholérique, on détruit d'un seul coup et le virus spécifique virulent et le terrain favorable à sa conservation et à sa régénération. Les principes du traitement par le bactériophage sont dans ces cas les suivants :

Le bactériophage est détruit par l'acide gastrique et son action est inhibée par la bile, il est donc nécessaire de lui faire traverser l'estomac rapidement. Il faut laisser passer un laps de temps suffisant, au moins une heure après l'injection du bactériophage, avant de donner de la nourriture, et le bactériophage ne sera ingéré qu'au moins quatre heures

après un repas. Il est même préférable de ne pas donner de nourriture le premier jour du traitement : le malade peut boire de l'eau et du thé. A Tor, la dose de bactériophage mixte administrée est de 3 à 5 ampoules de 3 cmc chacune, une ampoule toutes les trois heures, le contenu d'une ampoule étant versé dans un peu d'eau ordinaire et administré par voie buccale. On peut répéter ces mêmes doses jusqu'à disparition du sang et du mucus dans les selles; on peut être sûr à ce moment que même si les vibrions ne sont pas détruits complètement, leurs propriétés sont tellement changées et déséquilibrées que le danger qu'ils présentent devient négligeable par rapport à celui du virus originel.

Nous venons d'examiner la question de l'épidémiologie du choléra telle qu'elle se présente dans des endroits où l'on est sous la menace constante de voir se développer ce fléau, par la présence de pèlerins ou de voyageurs venant soit de régions où la maladie existe à l'état endémique, soit de lieux où est signalée une épidémie.

Si maintenant nous étudions le cas d'une épidémie déclarée, la marche de celle-ci est très particulière : pendant toute une période on peut noter un accroissement presque constant dans le nombre des sujets atteints et dans celui des décès; ensuite, les cas diminuent ainsi que le pourcentage de mortalité, puis brusquement l'épidémie cesse. Si l'on pense, avec d'HÉRELLE, que l'extinction de ces épidémies est due à la diffusion des bactériophages

adaptés, éliminés par les convalescents, il doit suffire de répandre expérimentalement des cultures de bactériophages exaltés pour hâter le phénomène naturel de l'extinction.

Le seul fait de traiter par l'administration de cultures de bactériophage des malades atteints de choléra dans un village, doit nécessairement tendre à accélérer la fin de l'épidémie puisqu'on multiplie les convalescents. Voici les statistiques publiées par d'Hérelle sur les résultats qu'il a observés. Dans chaque village les essais de traitement ont été poursuivis pendant deux jours pour tenter de se rendre compte de l'effet produit sur le reste de la population :

Ghawindhi.	Du 6 au 13 juillet.	9 cas 8 morts					
—	— 14	— 13	— 3	—	11 cas traités		
—	— 15	— 4	— 1	—	1	—	
—	— 16	— 3	— 3	—			

L'épidémie cesse 24 heures après la période de traitement, 3 cas nouveaux pendant ces 24 heures.

Lalpura.....	23 juillet.	11 cas, 2 morts					
—	24	— 12	— 2	—	4 cas traités		
—	25	— 10	— 6	—	3	—	
—	26	— 6	— 1	—			
—	27	— 1	— 0	—			
—	28	— 1	— 0	—			

L'épidémie cesse 3 jours après la période de traitement.

Jaman.	Du 6 au 14 juillet	?	cas	12	morts	
—	— 15	—	6	—	4	—
—	— 16	—	3	—	2	— 6 cas traités
—	— 17	—	3	—	0	— 2 —
—	— 18	—	1	—	1	—

L'épidémie cesse 24 heures après la période de traitement. Dans ce village, du 6 au 18 juillet, l'épidémie avait uniquement sévi dans le quartier habité par les Jats. Puis une épidémie commence le 25 juillet et sévit uniquement parmi les musulmans et les sikhs.

	25 au 28 juillet	38	cas	28	morts	
—	29	—	3	—	1	— 1 traité.
—	30	—	3	—	2	—

L'épidémie cesse pendant la période de traitement.

Waigal.....	3 juillet	1	cas	1	mort	
—	4	—	1	—	1	—
—	5	—	1	—	1	—
—	6	—	1	—	1	—
—	7	—	1	—	1	—
—	13	—	15	—	8	—
—	16	—	9	—	3	— 9 cas traités
—	17	—	7	—	3	— 6 —
—	18	—	4	—	0	— 2 —
—	19	—	0	—	1	—
—	20	—	1	—	1	—
—	21	—	1	—	1	—
—	22	—	2	—	2	—

Le dernier cas survient 5 jours après la période de 48 heures de traitement.

Rajvana.	9 juillet	1	cas	1	mort	
—	12 —	1	—	1	—	
—	13 —	1	—	1	—	
—	15 —	?	—	10	—	
—	16 —	?	—	1	—	
—	17 —	?	—	3	—	
—	18 —	?	—	2	—	
—	19 —	?	—	1	—	
—	20 —	?	—	2	—	
—	21 —	18	—	4	—	5 cas traités
—	22 —	8	—	2	—	2 —
—	23 —	4	—	4	—	
—	24 —	0	—	1	—	
—	25 —	0	—	1	—	
—	26 —	0	—	2	—	

L'épidémie cesse donc 24 heures après la période de traitement.

Asal Suleiman	2 août	1	cas	0	mort	
—	3 —	2	—	1	—	
—	4 —	5	—	3	—	
—	5 —	1	—	2	—	3 cas traités
—	6 —	2	—	0	—	2 —
—	7 —	0	—	0	—	
—	8 —	0	—	0	—	
—	9 —	1	—	0	—	
—	10 —	0	—	1	—	

Un seul cas se produit après la période de traitement.

Dalhoke.	6 août	1	cas	0	mort	
—	9 —	6	—	4	—	
—	10 —	4	—	3	—	
—	11 —	2	—	0	—	3 cas traités

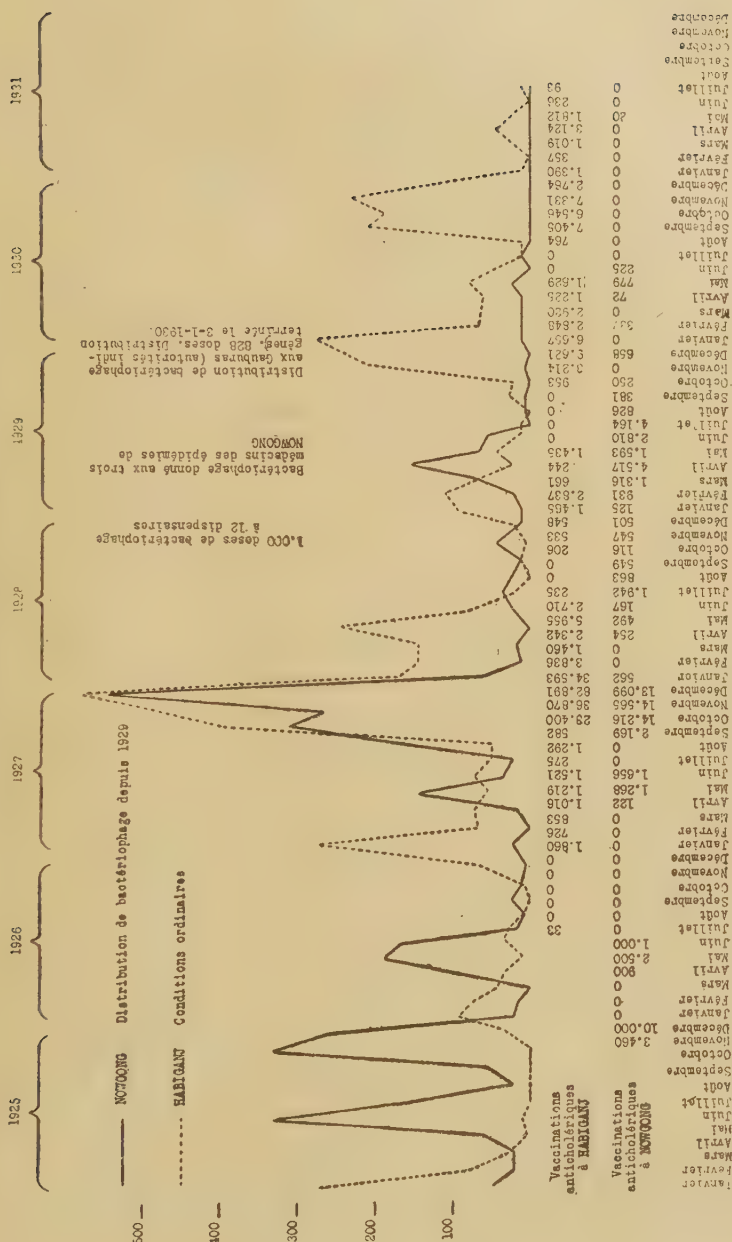
L'épidémie cesse le premier jour où des cas sont traités.

Dans tous les villages où des cas furent traités par le bactériophage, on note que le nombre des cas a de suite considérablement diminué et l'épidémie s'est rapidement éteinte, presque partout, dans les 2 jours qui ont suivi la période de traitement. Cependant cette méthode de diffusion du bactériophage est un peu aléatoire car l'eau des puits, qui constitue le principal véhicule, doit êtreensemencée naturellement, ce qui se produit plus ou moins rapidement. D'autre part, seuls les puits utilisés par les habitants des maisons où des cas furent traités par l'administration de culture de bactériophages puissants sont susceptibles d'êtreensemencés par les bactériophages excrétés par ces individus. Ainsi, à Waigal, seul village où le dernier cas s'est produit 5 jours après les essais de traitement, à l'exception d'un musulman, les traités étaient des Jats, or aucun nouveau cas ne s'est produit parmi les Jats après la période de traitement et M. D'HÉRELLE a vu que l'eau d'un puits jat renfermait un bactériophage puissant dès le 20 juillet.

Dans une note communiquée au Comité permanent de l'Office International d'Hygiène Publique, dans sa session d'octobre 1931, par le Lieutenant-Colonel A.-J.-H. Russell, directeur de la Santé publique à Madras, délégué par intérim de l'Inde Britannique, l'auteur rapporte un graphique sur un essai d'application du bactériophage à la prévention du choléra.

Dans ce graphique, il montre l'incidence du cho-

DÉCÈS PAR CHOLÉRA DANS LES DISTRICTS DE NONGONG & HABIGANJ



Vaccinations
anticholériques
à FABIGANJ

Vaccinations
anticholériques
à NOYONG

17
110
D
11
S
1.76
VIGOR

A
 J
 J
 H
 A
 M
 F
 I

léra dans deux régions de l'Assam qui se ressemblent beaucoup par la topographie et par l'existence endémique du choléra. Durant les années 1930 et 1931, dans l'une des régions, le chef de village a distribué le bactériophage dès l'apparition des cas de diarrhée, et par la propagande et l'expérience, la population apprit à connaître la valeur du traitement par le bactériophage. Le graphique montre qu'en ces années il n'y a pour ainsi dire pas eu de décès par choléra dans cette région, tandis que dans l'autre région, les vagues habituelles de choléra se sont produites avec une mortalité sensiblement identique à celle des autres années.

Ces deux régions sont des centres notoires de choléra, le résultat de l'emploi du bactériophage semble significatif.

Mais au lieu d'attendre que les bactériophages soient apportés dans les puits par voie naturelle, il est de beaucoup préférable de verser directement des cultures de bactériophages puissants dans tous les puits d'une agglomération où le choléra éclate. De cette manière on est certain que dès ce moment la diffusion de bactériophages adaptés puissants devient générale. Pour que le résultat de tels essais soit concluant il faut répandre le bactériophage dès le début de l'épidémie, alors que très probablement, elle aurait continué à sévir pendant un certain nombre de jours si l'on n'était pas intervenu. MM. D'HÉRELLE, MALONE et LAHIRI, n'ont pu réaliser l'expérience que dans trois villages, car dans l'Inde,

les Headmen des villages ne rapportent généralement les cas qui se sont produits chez eux que lorsque l'épidémie est terminée, ou tout au moins quand plusieurs jours se sont écoulés, et cela pour éviter les ennuis du permanganatage des puits.

Kot Anderson : village de 800 habitants, alimenté par 6 puits, 3 puits communs, 2 puits musulmans et un puits sweeper.

20	au	22	août	16	cas	7	morts
—	23	—		3	—	1	—
—	24	—		1	—	1	—
—	25	—		4	—	2	—
—	26	—		3	—	0	—
—	27	—		2	—	2	—

Le 24 août, un des puits communs, non utilisé pour l'eau de boisson, est permanganaté à haute dose pour en empêcher son emploi. Les 4 puits dont l'eau est utilisée reçoivent chacun environ 50 cmc de culture d'un bactériophage de haute virulence pour le vibrion cholérique. Des échantillons d'eau sont prélevés avant l'opération dans 3 puits : un puits commun, un puits musulman et un puits sweeper, aucun bactériophage dans ces échantillons.

Le lendemain, les auteurs apprennent que l'un des puits communs a été complètement vidé par la population, de suite après leur départ, et qu'une fois rempli à nouveau, les habitants se sont empressés de faire provision « d'eau pure ». Les puits sont en conséquence bactériophagés à nouveau le

lendemain. Le 27 août a lieu un banquet, aucun cas de choléra ne se produisit parmi les invités. Nouveau banquet le 31 août, sans cas de choléra parmi les assistants.

Ghang : village de 1.500 habitants, alimenté par 4 puits, 2 puits principaux très utilisés, deux peu employés. Il en existait toutefois un autre utilisé pour la boisson, dans la cour d'une maison, à 100 mètres environ du village, et dont l'existence avait été cachée au début; il ne fut découvert qu'au cours d'une enquête, le 25 août.

Choléra éclate le.....	16 août	14 cas	5 morts
—	17 —	14 —	7 —

Le 18 août, dans l'après-midi, les deux puits peu employés sont permanganatés, les deux puits dont l'eau est employée pour la boisson, reçoivent chacun 40 cmc de culture de bactériophage. Opération renouvelée le lendemain.

18 août	4 cas	1 mort
19 —	1 —	0 —
20 —	1 —	0 —
21 —	0 —	1 —
22 —	0 —	2 —
23 —	0 —	0 —
24 —	3 —	2 —
25 —	1 —	0 —

Ainsi qu'on peut le voir, brusque décroissance de suite après l'addition de bactériophage dans les puits, mais l'épidémie continue cependant. Le 25

août, une enquête fait connaître l'existence d'un puits caché auquel viennent s'approvisionner les amis du propriétaire. On additionne alors ce puits de 40 cmc de culture de bactériophages et l'on recommence le jour suivant. Aucun nouveau cas ne survint après que ce dernier puits fut bactériophagé.

Nawar : village de 1.800 habitants, 13 puits publics, 9 puits privés. Le 2 août, 6 cas de choléra se produisent, tous chez les Jats et dans des maisons proches les unes des autres, 3 sujets meurent ce jour-là, 3 autres le lendemain. Le 3 août, 2 cas dans la matinée, également chez des Jats voisins des cas précédents, ils sont traités par le bactériophage et guérissent. 4 nouveaux cas se produisent après la visite, dans l'après-midi et dans la nuit, encore chez des Jats de la même zone.

Le 4 août, dans la matinée, les 2 puits qui fournissent l'eau au quartier infecté, sont additionnés de 40 cmc de culture de bactériophage. Les autres produits sont permanganatés. Les 4 malades guérissent, aucun nouveau cas ne se produisit.

Cette méthode de prophylaxie collective est celle qu'il est préférable d'utiliser, malgré les difficultés d'application qu'elle peut parfois rencontrer : il est plus sûr d'employer concurremment la méthode consistant à distribuer des doses de bactériophages aux Headmèn des villages dès le début d'une épidémie.

La projection préventive de bactériophage dans

les puits de village menacés d'épidémie, mais où des cas ne sont pas déclarés, se heurte à une difficulté importante : l'impossibilité de faire vivre ce bactériophage s'il ne trouve pas de vibrions aux dépens desquels se régénérer : il faudrait donc alors ensemençer les puits non seulement avec une suspension de bactériophage, mais également avec des cultures de vibrions non agglutinants. Pour D'HÉRELLE, la chose n'offre aucun inconvénient puisqu'il admet l'irréversibilité des vibrions non agglutinants en vibrions agglutinants pathogènes. Nous avons dit que cette opinion n'est pas couramment admise, il faut donc garder sur cet emploi préventif une prudente réserve, en disant toutefois que si le danger de régénération des vibrions existe, il est d'autant plus minime que les bactériophages sont disséminés en même temps.

CONCLUSION

Nous n'avons pas voulu, au cours de ce travail, aborder la discussion sur le point de savoir si le bactériophage est bien, comme le prétend D'HÉRELLE, un parasite de bactéries, être vivant, ou s'il n'est qu'un simple principe lytique, comme le soutiennent encore de nombreux auteurs. Notre but fut seulement de montrer que la découverte de M. D'HÉRELLE, si intéressante au point de vue biologique est susceptible des applications pratiques les plus fécondes.

Cette brève étude du comportement du bactériophage dans le choléra, nous a pourtant permis de conclure qu'il est l'agent de destruction des vibrions cholériques chez un malade. Par conséquent, administré à temps, avant que des lésions mortelles ne soient constituées, il conduira à la guérison, pourvu qu'il soit assez actif. Il est, à lui seul, le mode de traitement spécifique et efficace du choléra asiatique épidémique.

Et par son action même il est aussi un agent prophylactique de tout premier ordre. Provoquant une dégénérescence accentuée du vibron cholérique typique épidémique, il le rend inapte à la propagation de la maladie. Son utilisation, associée à

celle de la vaccination, au centre quarantenaire d'Egypte, permet les plus grands espoirs quant à la protection de l'Europe contre le choléra.

Etant également l'agent de cessation des épidémies dans les pays qui en sont constamment atteints, sa dissémination provoquée par des projections de dilutions de bactériophages dans les réservoirs ou les puits servant à alimenter d'eau potable les villages indiens, a pu hâter la fin et enrayer la marche des épidémies de choléra, créant ainsi un moyen efficace d'agir, même à l'encontre de collectivités souvent réfractaires, aux mesures sanitaires habituelles. Grâce à la grande simplicité de son emploi, il peut aussi être distribué sans surveillance médicale dans les villages par les chefs indigènes, et il suffit de convaincre ceux-ci pour avoir en main un moyen de prophylaxie collective dès qu'apparaissent les premiers symptômes d'une épidémie de choléra dans un endroit quelconque.

Vu : LE DOYEN :

G. ROUSSY.

Vu : LE PRÉSIDENT DE THÈSE :

L. TANON.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- D'HÉRELLE. — Le bactériophage et son comportement. (Paris, Masson 1926.)
- Le bactériophage; son rôle dans l'immunité. (Paris, Masson 1921.)
- Le choléra asiatique. (*Presse Médicale*, 1^{re} août 1928, n° 61.)
- Etude sur le choléra. (Alexandrie 1929.)
- DOORENBOS. — Epidémiologie du choléra au Hedjaz (Morris 1933.)
- Etude sur le vibrion cholérique. (Alexandrie 1934.)
- MORISON. — Le bactériophage dans le traitement et la prévention du choléra.
- CALMETTE. — Recherches sur le choléra asiatique.
- SANARELLI. — Le choléra : épidémiologie, pathologie, bactériologie, thérapeutique et prophylaxie. (Milan 1931.)
- TANON. — Traité d'hygiène de Bernard et Debré : chapitre sur le choléra. (Paris, Masson 1927.)
- VIOLLE. — Le choléra. (Paris, Masson 1919.)
- VILLEJEAN. — Hygiène maritime et prophylaxie internationale : chapitre sur le choléra,

sous la direction du professeur Tanon,
en collaboration avec MM. Clerc, Na-
varre, Bohec. (Paris, Vogot 1933.)

Bulletins de l'Office Internationale d'Hygiène pu-
blique.

